

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成20年4月3日(2008.4.3)

【公表番号】特表2007-527714(P2007-527714A)

【公表日】平成19年10月4日(2007.10.4)

【年通号数】公開・登録公報2007-038

【出願番号】特願2006-553313(P2006-553313)

【国際特許分類】

C 1 2 N 15/09 (2006.01)

A 6 1 K 31/7088 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P 29/00 (2006.01)

A 6 1 P 37/00 (2006.01)

A 6 1 P 31/04 (2006.01)

A 6 1 P 37/06 (2006.01)

A 6 1 P 37/08 (2006.01)

A 6 1 P 11/06 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/06 (2006.01)

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/04 (2006.01)

A 6 1 P 37/02 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

C 1 2 Q 1/68 (2006.01)

【F I】

C 1 2 N 15/00 Z N A A

A 6 1 K 31/7088

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 29/00

A 6 1 P 37/00

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 37/06

A 6 1 P 37/08

A 6 1 P 11/06

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 21/04

A 6 1 P 37/02

A 6 1 P 13/12

C 1 2 Q 1/68 Z

【手続補正書】

【提出日】平成20年2月13日(2008.2.13)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

配列番号 4 に従うヌクレオチド配列を有するアプタマーであって、更にその 5' 末端にコンジュゲートした PEG を有する、アプタマー。

【請求項 2】

前記アプタマーが、配列番号 4 に従う配列を有するアプタマーと、C5 補体蛋白に対して実質的に同じ結合親和性を有する、請求項 1 に記載のアプタマー。

【請求項 3】

アプタマーが霊長類においてインビボで少なくとも 48 時間の半減期を有する請求項 2 に記載のアプタマー。

【請求項 4】

前記 PEG が 40 kDa の PEG である、請求項 2 に記載のアプタマー。

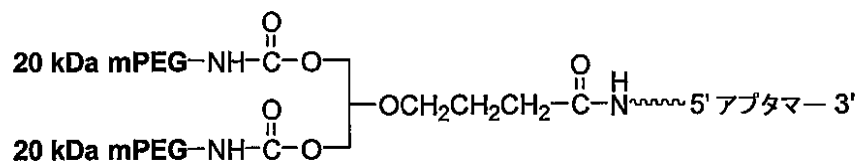
【請求項 5】

前記 40 kDa の PEG が分枝鎖 PEG である、請求項 4 に記載のアプタマー。

【請求項 6】

請求項 2 に記載のアプタマーであって、下記式：

【化 1】



に記載される構造を有し、ここで、

【化 2】

~~~~~

はリンカーを指し、

## 【化 3】

**アプタマー＝**

fCmGfCfCGfCmGmGfUfCfUfCmAmGmGfCGfCfUmGmAmGfUfCfUmGmAmGfUfUAfC  
fCfUmGfCmG-3T,

であって、ここで、fC および fU = 2'-フルオロヌクレオチド、そして mG 及び mA = 2'-OMe ヌクレオチドであり、そして他の全てのヌクレオチドは 2'-OH である、アプタマー。

## 【請求項 7】

前記リンカーがアルキルリンカーである、請求項 6 に記載のアプタマー。

## 【請求項 8】

前記アルキルリンカーが 2～18 連続 CH<sub>2</sub> 基を有する、請求項 7 に記載のアプタマー。

## 【請求項 9】

前記アルキルリンカーが 2～12 連続 CH<sub>2</sub> 基を有する、請求項 8 に記載のアプタマー。

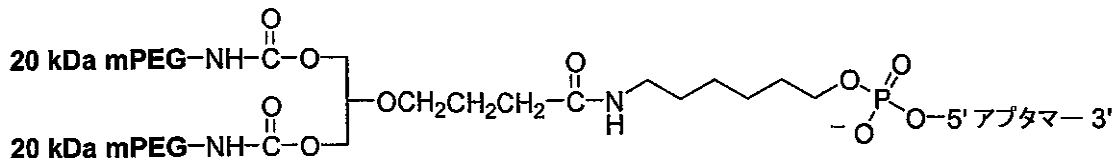
## 【請求項 10】

前記アルキルリンカーが 3～6 連続 CH<sub>2</sub> 基を有する、請求項 9 に記載のアプタマー。

## 【請求項 11】

請求項 10 に記載のアプタマーであって、下記式：

【化 4】



に記載される構造を有し、ここで、

【化 5】

アプタマー＝

fCmGfCfCGfCmGmGfUfCfUfCmAmGmGfCGfCfUmGmAmGfUfCfUmGmAmGfUfUfUAfC  
 fCfUmGfCmG-3T,

であって、ここで、f Cおよびf U＝2'-フルオロヌクレオチド、そしてm Gおよびm A＝2'-OMeヌクレオチドであり、そして他の全てのヌクレオチドは2'-OHである、アプタマー。

【請求項 1 2】

請求項 1 1 のアプタマー又はその塩の治療有効量を含む、組成物。

【請求項 1 3】

製薬上許容しうる担体又は希釈剤を含む、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

請求項 1 1 に記載のアプタマー又はその塩の治療有効量および製薬上許容しうる担体又は希釈剤を含む、C 5、C 5 a 及び／又はC 5 b－9 補体蛋白により媒介される、脊椎動物における疾患を治療、予防又は軽減するための組成物。

【請求項 1 5】

前記脊椎動物が哺乳類である、請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 1 6】

前記哺乳類がヒトである、請求項 1 5 に記載の組成物。

【請求項 1 7】

前記疾患が、急性虚血性疾患、急性炎症性疾患及び慢性炎症性疾患及び／又は免疫媒介疾患よりなる群から選択される、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 1 8】

前記疾患が、心筋梗塞、脳卒中、虚血／再灌流傷害、感染性疾患、敗血症、ショック、急性／超急性移植片拒絶、アレルギー、喘息、慢性関節リウマチ及び他のリウマチ性疾患、多発性硬化症及び他の神経疾患、乾癬及び他の皮膚疾患、重症筋無力症、全身エリテマトーデス（S L E）又は亜急性／慢性の移植片拒絶；及び糸球体腎炎及び他の腎疾患よりなる群から選択される、請求項 1 7 に記載の組成物。

【請求項 1 9】

前記疾患が、C A B G 手術に関連する心筋傷害、バルーン血管形成術に関連する心筋傷害及び再狭窄に関連する心筋傷害よりなる群から選択される、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 2 0】

治療されるべき疾患が、C A B G 手術に関連するC 5、C 5 a 及び／又はC 5 b－9 補体蛋白媒介合併症である、請求項 1 6 に記載の組成物。

【請求項 2 1】

前記組成物は、約 5 0 0 n M のアプタマー血漿中濃度を達成するために投与されることを特徴とする、請求項 2 0 に記載の組成物。

【請求項 2 2】

前記組成物は、内因性 C 5 補体蛋白と少なくともモル等量であるアプタマー血漿中濃度を達成するために投与されることを特徴とする、請求項 2 0 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

前記組成物は、術前術後に投与されることを特徴とする、請求項 22 に記載の組成物。

【請求項 24】

前記組成物は、静脈内投与されることを特徴とする、請求項 23 に記載の組成物。

【請求項 25】

前記組成物は、内因性 C5 蛋白の少なくともモル等量の前記アプタマー血漿中濃度を少なくとも 24 時間維持する、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 26】

前記組成物は、前記アプタマー血漿中濃度を少なくとも 48 時間維持する、請求項 25 に記載の組成物。

【請求項 27】

請求項 11 に記載のアプタマーを含む診断用組成物であって、該組成物は、C5 補体蛋白又はその変異体を含むことが疑われる試料に接触させ、C5 補体蛋白又はその変異体の存在又は非存在が検出されることを特徴とする、診断用組成物。

【請求項 28】

前記 C5 補体蛋白又はその変異体がヒト C5 補体蛋白又はその変異体である、請求項 27 に記載の診断組成物。

【請求項 29】

インビトロ診断薬として使用するための、請求項 11 に記載のアプタマー。

【請求項 30】

インビボ診断薬として使用するための、請求項 11 に記載のアプタマー。

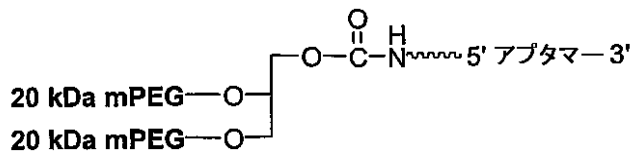
【請求項 31】

インビボの疾患の治療、予防又は軽減において使用するための、請求項 11 に記載のアプタマー。

【請求項 32】

請求項 2 に記載のアプタマーであって、下記式：

【化 6】



に記載される構造を有し、ここで、

【化 7】

~~~~~

はリンカーを指し、

【化 8】

アプタマー＝

fCmGfCfCGfCmGmGfUfCfUfCmAmGmGfCGfCfUmGmAmGfUfCfUmGmAmGfUfUAfC
fCfUmGfCmG-3T,

であって、ここで、fC 及び fU = 2'-フルオロヌクレオチド、そして mG 及び mA = 2'-OMeヌクレオチドであり、そして他の全てのヌクレオチドは 2'-OH である、アプタマー。

【請求項 33】

前記リンカーがアルキルリンカーである、請求項 32 に記載のアプタマー。

【請求項 34】

前記アルキルリンカーが 2～18 連続 CH₂ 基を有する、請求項 33 に記載のアプタマー。

【請求項 35】

前記アルキルリンカーが 2 ～ 12 連続 CH₂ 基を有する、請求項 34 に記載のアプタマー。

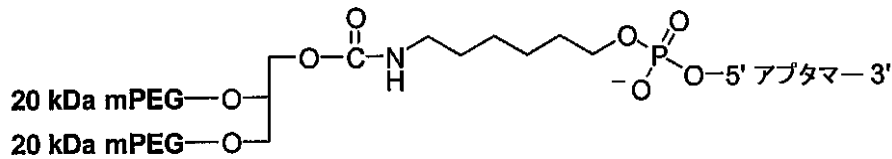
【請求項 36】

前記アルキルリンカーが 3 ～ 6 連続 CH₂ 基を有する、請求項 35 に記載のアプタマー。

【請求項 37】

請求項 36 に記載のアプタマーであって、下記式：

【化 9】



に記載される構造を有し、ここで、

【化 10】

アプタマー＝

fCmGfCfCGfCmGmGfUfCfUfCmAmGmGfCGfCfUmGmAmGfUfCfUmGmAmGfUfUfUAfC
fCfUmGfCmG-3T,

であって、ここで、fC 及び fU = 2'-フルオロヌクレオチド、そして mG 及び mA = 2'-OMeヌクレオチドであり、そして他の全てのヌクレオチドは 2'-OH である、アプタマー。

【請求項 38】

請求項 37 に記載のアプタマー又はその塩の治療有効量を含む、組成物。

【請求項 39】

製薬上許容しうる担体又は希釈剤を含む、請求項 38 に記載の組成物。

【請求項 40】

請求項 37 に記載のアプタマー又はその塩および製薬上許容しうる担体又は希釈剤を含む、脊椎動物における、C5、C5a 及び／又は C5b-9 補体蛋白により媒介される疾患を、治療、予防又は軽減するための組成物。

【請求項 41】

前記脊椎動物が哺乳類である、請求項 40 に記載の組成物。

【請求項 42】

前記哺乳類がヒトである、請求項 41 に記載の組成物。

【請求項 43】

前記疾患が、急性虚血性疾患、急性炎症性疾患及び慢性炎症性疾患及び／又は免疫媒介疾患よりなる群から選択される、請求項 42 に記載の組成物。

【請求項 44】

前記疾患が、心筋梗塞、脳卒中、虚血／再灌流傷害、感染性疾患、敗血症、ショック、急性／超急性移植片拒絶、アレルギー、喘息、慢性関節リウマチ及び他のリウマチ性疾患、多発性硬化症及び他の神経疾患、乾癬及び他の皮膚疾患、重症筋無力症、全身エリテマトーデス（SLE）又は亜急性／慢性の移植片拒絶；及び糸球体腎炎及び他の腎疾患よりなる群から選択される、請求項 43 に記載の組成物。

【請求項 45】

前記疾患が、CABG 手術に関連する心筋傷害、バルーン血管形成術に関連する心筋傷害及び再狭窄に関連する心筋傷害よりなる群から選択される、請求項 42 に記載の組成物。

【請求項 46】

治療されるべき前記疾患が、CABG 手術に関連する C5、C5a 及び／又は C5b-9 補体蛋白媒介合併症である、請求項に 42 に記載の組成物。

【請求項 47】

前記組成物は、約 500 nM のアプタマー血漿中濃度を達成するために投与されることを特徴とする、請求項 46 に記載の組成物。

【請求項 48】

前記組成物は、内因性 C5 補体蛋白と少なくともモル等量であるアプタマー血漿中濃度を達成するために投与されることを特徴とする、請求項 46 に記載の組成物。

【請求項 49】

前記組成物は、術前術後に投与されることを特徴とする、請求項 48 に記載の組成物。

【請求項 50】

前記組成物は、静脈内投与されることを特徴とする、請求項に 49 に記載の組成物。

【請求項 51】

前記組成物は、前記内因性 C5 蛋白の少なくともモル等量のアプタマー血漿中濃度を少なくとも 24 時間維持する、請求項 50 に記載の組成物。

【請求項 52】

前記組成物は、前記アプタマー血漿中濃度を少なくとも 48 時間維持する、請求項 51 に記載の組成物。

【請求項 53】

請求項 37 の前記アプタマーを含む診断用組成物であって、該組成物は、C5 補体蛋白又はその変異体を含むことが疑われる試料に接触させ、C5 補体蛋白又はその変異体の存在又は非存在が検出されることを特徴とする、診断用組成物。

【請求項 54】

前記 C5 補体蛋白又はその変異体がヒト C5 補体蛋白又はその変異体である、請求項に 53 に記載の診断用組成物。

【請求項 55】

インビトロ診断薬として使用するための、請求項 37 に記載のアプタマー。

【請求項 56】

インビボ診断薬として使用するための、請求項 37 に記載のアプタマー。

【請求項 57】

インビボの疾患の治療、予防又は軽減において使用するための請求項 37 に記載のアプタマー。

【請求項 58】

配列番号 2 及び配列番号 6 ～配列番号 66 よりなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む、アプタマー。

【請求項 59】

配列番号 61、配列番号 62 及び配列番号 64 ～配列番号 66 よりなる群から選択されるヌクレオチド配列を含む、請求項 58 に記載のアプタマー。

【請求項 60】

前記アプタマーが、配列番号 4 に従った配列を有するアプタマーと C5 補体蛋白に対して実質的に同じ結合親和性を有する、請求項 59 に記載のアプタマー。

【請求項 61】

請求項 58 に記載のアプタマー又はその塩の治療有効量を含む、組成物。

【請求項 62】

製薬上許容しうる担体又は希釈剤を含む、請求項 61 に記載の組成物。

【請求項 63】

請求項 58 に記載のアプタマー又はその塩の治療有効量および製薬上許容しうる担体又は希釈剤を含む、脊椎動物における、C5、C5a 及び／又は C5b-9 補体蛋白により媒介される疾患を治療、予防又は軽減するための組成物。

【請求項 64】

前記脊椎動物が哺乳類である、請求項 63 に記載の組成物。

【請求項 65】

前記哺乳類がヒトである、請求項 64 に記載の組成物。

【請求項 66】

前記疾患が、急性虚血性疾患、急性炎症性疾患及び慢性炎症性疾患及び／又は免疫媒介疾患よりなる群から選択される、請求項 65 に記載の組成物。

【請求項 67】

前記疾患が、心筋梗塞、脳卒中、虚血／再灌流傷害、感染性疾患、敗血症、ショック、急性／超急性移植片拒絶、アレルギー、喘息、慢性関節リウマチ及び他のリウマチ性疾患、多発性硬化症及び他の神経疾患、乾癬及び他の皮膚疾患、重症筋無力症、全身エリテマトーデス（SLE）又は亜急性／慢性の移植片拒絶；及び糸球体腎炎及び他の腎疾患よりなる群から選択される、請求項 66 に記載の組成物。

【請求項 68】

前記疾患が C A B G 手術に関連する心筋傷害、バルーン血管形成術に関連する心筋傷害及び再狭窄に関連する心筋傷害よりなる群から選択される、請求項 65 に記載の組成物。

【請求項 69】

治療されるべき前記疾患が C A B G 手術に関連する C 5、C 5 a 及び／又は C 5 b－9 補体蛋白媒介合併症である、請求項 65 に記載の組成物。

【請求項 70】

請求項 58 のアプタマーを含む診断用組成物であって、該組成物は、C 5 補体蛋白又はその変異体を含むことが疑われる試料に接触させ、C 5 補体蛋白又はその変異体の存在又は非存在が検出されることを特徴とする、診断用組成物。

【請求項 71】

C 5 補体蛋白又はその変異体がヒト C 5 補体蛋白又はその変異体である、請求項 70 に記載の診断用組成物。

【請求項 72】

インビトロ診断薬として使用するための、請求項 58 に記載のアプタマー。

【請求項 73】

インビボ診断薬として使用するための、請求項 58 に記載のアプタマー。

【請求項 74】

インビボの疾患の治療、予防又は軽減において使用するための、請求項 58 に記載のアプタマー。

【請求項 75】

配列番号 75～81、配列番号 83 及び配列番号 88～98 よりなる群から選択される配列の何れか 1 つに 80 % 同一である配列を含む、アプタマー。

【請求項 76】

前記アプタマー配列が、配列番号 75～81 及び配列番号 88～98 よりなる群から選択される配列の何れか 1 つの独特の領域に 80 % 同一である、請求項 75 に記載のアプタマー。

【請求項 77】

前記アプタマー配列が、配列番号 75～81、配列番号 83 及び配列番号 88～98 よりなる群から選択される配列の何れか 1 つに 90 % 同一である、請求項 75 に記載のアプタマー。

【請求項 78】

前記アプタマー配列が、配列番号 75～81 及び配列番号 88～98 よりなる群から選択される配列の何れか 1 つの独特の領域に 90 % 同一である、請求項 77 に記載のアプタマー。

【請求項 79】

配列番号 75～81 及び配列番号 88～98 よりなる群から選択される配列の何れか 1 つに含まれる 40 近接ヌクレオチドに同一である 40 近接ヌクレオチドの配列を含む、アプタマー。

【請求項 80】

配列番号 75～81、配列番号 83 及び配列番号 88～98 よりなる群から選択される配

列の何れか 1 つに含まれる 30 近接ヌクレオチドに同一の 30 近接ヌクレオチドの配列を含むアプタマーである、請求項 79 のアプタマー。

【請求項 81】

配列番号 75～81、配列番号 83 及び配列番号 88～98 よりなる群から選択される配列の何れか 1 つに含まれる 10 近接ヌクレオチドに同一の 10 近接ヌクレオチドの配列を含む、C5 補体蛋白に特異的に結合するアプタマー。

【請求項 82】

配列番号 75～81、配列番号 83 及び配列番号 88～98 よりなる群の何れか 1 つから選択される配列を含む、アプタマー。

【請求項 83】

化学的修飾を更に含む請求項 82 に記載のアプタマーであって、ここで該修飾が核酸配列の糖位置における化学的置換；ホスフェート位置における化学的置換；及び塩基位置における化学的置換よりなる群から選択される、アプタマー。

【請求項 84】

前記修飾が、修飾されたヌクレオチドの取り込み、3' キャッピング、高分子量の非免疫学的化合物へのコンジュゲート形成、親油性化合物へのコンジュゲート形成、及びホスフェート骨格の修飾よりなる群から選択される、請求項 83 に記載のアプタマー。

【請求項 85】

前記アプタマーが C5 補体蛋白又はその変異体の機能をモジュレートする、請求項 82 に記載のアプタマー。

【請求項 86】

前記アプタマーがインビボで C5 補体蛋白又はその変異体の機能を抑制する、請求項 85 に記載のアプタマー。

【請求項 87】

前記アプタマーが C5 補体蛋白に結合し、そして C5 切断を抑制する、請求項 86 に記載のアプタマー。

【請求項 88】

インビボで C5 補体蛋白の切断をブロックするアプタマー又はその塩の治療有効量、及び製薬上許容しうる担体又は希釈剤を含む、医薬組成物。

【請求項 89】

配列番号 3～4、配列番号 75～81、配列番号 83 及び配列番号 88～98 よりなる群から選択される核酸配列を含むアプタマー又はその塩の治療有効量、及び製薬上許容しうる担体又は希釈剤を含む、医薬組成物。

【請求項 90】

インビボで C5 補体蛋白の切断をブロックするアプタマー又はその塩の治療有効量、及び製薬上許容しうる担体又は希釈剤を含む、ヒトにおける、C5、C5a 及び／又は C5b-9 補体蛋白により媒介される疾患を、治療、予防又は軽減するための組成物。

【請求項 91】

配列番号 3～4、配列番号 75～81、配列番号 83 及び配列番号 88～98 よりなる群から選択される核酸配列を含むアプタマー又はその塩の治療有効量、及び製薬上許容しうる担体又は希釈剤を含む、ヒトにおける、C5 補体蛋白により媒介される疾患を、治療、予防又は軽減するための組成物。

【請求項 92】

前記疾患が、急性虚血性疾患、急性炎症性疾患及び慢性炎症性疾患及び／又は免疫媒介疾患よりなる群から選択される、請求項 91 に記載の組成物。

【請求項 93】

前記疾患が心筋梗塞、脳卒中、虚血／再灌流傷害、感染性疾患、敗血症、ショック、急性／超急性移植片拒絶、アレルギー、喘息、慢性関節リウマチ及び他のリウマチ性疾患、多発性硬化症及び他の神経疾患、乾癬及び他の皮膚疾患、重症筋無力症、全身エリテマトーデス（SLE）又は亜急性／慢性の移植片拒絶；及び糸球体腎炎及び他の腎疾患より

なる群から選択される、請求項 9 2 に記載の組成物。

【請求項 9 4】

前記疾患が C A B G 手術に関連する心筋傷害、バルーン血管形成術に関連する心筋傷害及び再狭窄に関連する心筋傷害よりなる群から選択される、請求項に 9 1 に記載の組成物。

【請求項 9 5】

治療されるべき前記疾患が C A B G 手術に関連する C 5、C 5 a 及び／又は C 5 b－9 補体蛋白媒介合併症である、請求項に 9 1 に記載の組成物。

【請求項 9 6】

配列番号 3～4、配列番号 7 5～8 1、配列番号 8 3 及び配列番号 8 8～9 8 よりなる群から選択される核酸配列を含むアプタマー又はその塩の治療有効量、及び製薬上許容しうる担体又は希釈剤を含む診断用組成物であって、該組成物は、C 5 補体蛋白又はその変異体を含むことが疑われる試料に接触させ、C 5 補体蛋白又はその変異体の存在又は非存在が検出されることを特徴とする、診断用組成物。

【請求項 9 7】

インビトロ診断薬として使用するための、請求項 8 9 に記載のアプタマー。

【請求項 9 8】

インビボ診断薬として使用するための、請求項 8 9 に記載のアプタマー。